

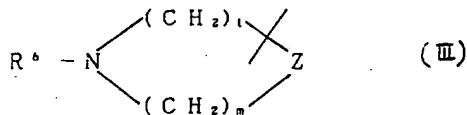
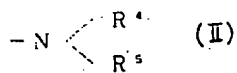
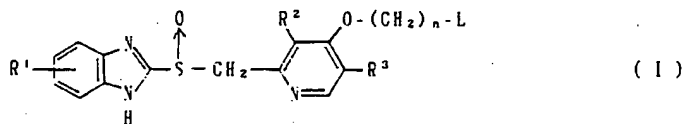


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>4</sup> C07D 401/12, 401/14, 413/14 C07D 417/14, A61K 31/44 A61K 31/535, 31/54		A1	(11) 国際公開番号 WO 89/ 00566
		(43) 国際公開日 1989年1月26日 (26.01.89)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP88/00716 (22) 国際出願日 1988年7月18日 (18. 07. 88) (31) 優先権主張番号 特願昭62-182590 特願昭62-336073 (32) 優先日 1987年7月21日 (21. 07. 87) 1987年12月29日 (29. 12. 87) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川北武志 (KAWAKITA, Takeshi) [JP/JP] 〒871 大分県中津市中央町1丁目7番8号 Oita, (JP) 佐野光春 (SANO, Mitsuharu) [JP/JP] 〒871-09 福岡県築上郡新吉富村八ッ並276の2 Fukuoka, (JP) 小野雄二 (ONO, Yuji) [JP/JP] 〒871 大分県中津市1345番地 Oita, (JP) 芳賀 優一郎 (HAGA, Keiichiro) [JP/JP] 〒871 大分県中津市中央町1丁目10番地76号 Oita, (JP)		(74) 代理人 井理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市東区平野町4丁目56番地 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), IT (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

## (54) Title: PYRIDINE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 ピリジン化合物およびその医薬用途

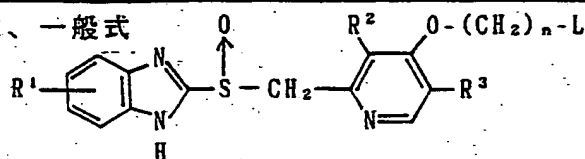


## (57) Abstract

The invention is related to pyridine compounds represented by general formula (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl or haloalkyl, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, which may be the same or different, each represents hydrogen, halogen or alkyl, L represents a group represented by formula (II) (provided that, when one of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represents hydrogen, the other represents hydrogen, alkyl, phenyl, substituted phenyl, aralkyl, substituted aralkyl or acyl and, when one of R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represents alkyl, phenyl, substituted phenyl, aralkyl, substituted aralkyl or acyl, the other represents phenyl, substituted phenyl, aralkyl, substituted aralkyl or acyl, or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> taken together with the adjacent nitrogen atom represent a group forming an optionally fused heterocyclic ring) or a group represented by formula (III) (wherein R<sup>6</sup> represents hydrogen, alkyl or acyl; Z represents methylene, oxygen or sulfur, and l and m, which may be the same or different, each represents 0 or an integer of 1 to 3), and n represents 0 or an integer of 1 to 8) or pharmaceutically acceptable salts thereof, and their medicinal use. These compounds have anti-ulcerous, gastric acid secretion depressing, gastrointestinal cell protecting and antidiarrhea effects, thus being useful as drugs for prevention and treatment of diseases of digestive organs.

## (57) 要約

本発明は、一般式



(I)

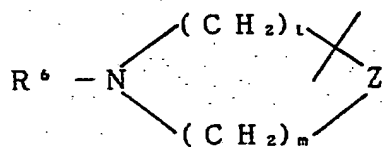
〔式中、 $\text{R}^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

$\text{L}$  は式：

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^4 \\
 \diagup \\
 -\text{N} \\
 \diagdown \\
 \text{R}^5
 \end{array}$$

で表わされる基（ここで、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  の一方が水素を示すとき、他方は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示し、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  の一方がアルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すとき、他方はフェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、または $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。）または式：



で表わされる基（ここで、 $\text{R}^6$  は水素、アルキルまたはアシルを、 $\text{Z}$  はメチレン、酸素または硫黄を、 $l$ 、 $m$  は同一または異なって0および1～3の整数を示す。）を、および

$n$  は0または1～8の整数を示す。）

により表わされるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩およびそれらの医薬用途に関する。

本発明の化合物は抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有し、消化器系疾患の予防・治療薬として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CM カメルーン  
DE 西ドイツ  
DK デンマーク  
FI フィンランド

FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ

MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

## ピリジン化合物およびその医薬用途

## 「技術分野」

本発明は、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用などを有する新規なピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩およびその医薬用途に関する。

## 「背景技術」

近年、抗潰瘍剤として開発が進められているもののなかで、特公昭60-34956号公報に開示された5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール(一般名をオメプラゾールという)の臨床上の有用性が確認されている。

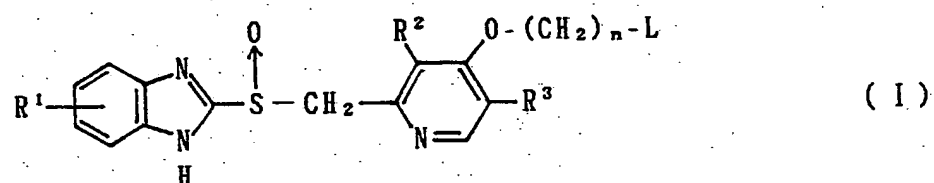
その後、多数の化合物が報告されてきており、たとえば、特開昭59-181277号公報にはピリジルの4位が、アミノ窒素上のアルキル置換基中に1~2個の炭素原子を含有し、そしてアルコキシ基中に1~4個の炭素原子を含有するジアルキルアミノアルコキシによって置換された化合物が含まれている。しかしながら、この公開公報の開示は非常に広範囲にわたっており、しかも当該置換基の例示としては2-(N, N-ジメチルアミノ)エトキシ基が記載されているのみで、実施例として具体的に記載されておらず、ましてや作用効果についても具体的に把握しうるデータも記載されていない。

## 「発明の開示」

本発明者らは、消化器系疾患の予防・治療薬を開発することを目的として鋭意研究を重ねた結果、すぐれた作用を有するピ

リジン化合物を合成することに成功し、本発明を完成させるに至った。

本発明は、一般式

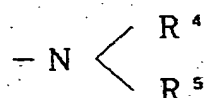


上記式中、各記号は次のように定義される。

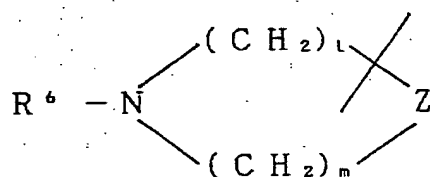
〔式中、 $\text{R}^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

L は式：



で表わされる基（ここで、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  の一方が水素を示すとき、他方は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示し、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  の一方がアルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すとき、他方はフェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、または $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。）または式：



で表わされる基（ここで、 $R^6$  は水素、アルキルまたはアシルを、 $Z$  はメチレン、酸素または硫黄を、 $l$ 、 $m$  は同一または異なって 0 および 1～3 の整数を示す。）を、および

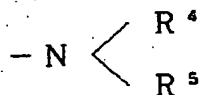
$n$  は 0 または 1～8 の整数を示す。）

により表わされるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩およびその医薬用途に関する。

本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数 1～20 個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数 1～20 個のアルコキシを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数 1～20 個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2,

3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1~4個のハロアルキルを、アラルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニル置換炭素数1~8個のアルキルを、アシルとはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ピバロイル、バレリルなどの炭素数1~5個のアルカノイルまたはベンゾイルを、置換フェニルまたは置換アラルキルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基を、隣接する窒素原子とともに形成される縮合していてもよい複素環とは、1-ピロリジニル、ピペリジン、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アラルキル-1-ピペラジニル、4-置換アラルキル-1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ホモピペラジニル、4-アシル-1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、2-オキソ-1-ピロリジニル、イソインドリノン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル（これらイソインドリン環および1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環上はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、オキソから選ばれる1~3個の任意の組合せの置換基によって置換されていてもよい。）などをそれぞれ意味する。

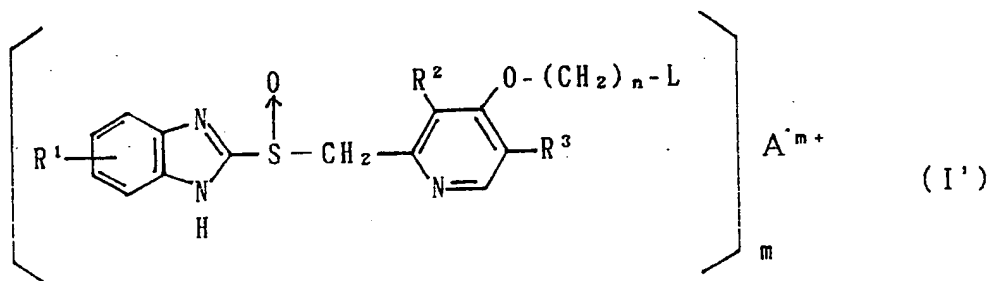
本発明の好ましい化合物群はIが式：



で表わされる基を示し、ここで、 $R^4$  はアルキルを、 $R^5$  はアラルキル、置換アラルキルを示すか、または  $R^4$  と  $R^5$  とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す一般式 (I) の化合物である。また、より好ましい化合物群としては、L が N-ベンジル-N-メチルアミノおよび置換基としてハロゲン、炭素数 1~4 個のアルキルまたは炭素数 1~4 個のアルコキシを 1~3 個有していてもよい 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである一般式 (I) の化合物である。

本発明の一般式 (I) の化合物には種々の異性体が存在する。本発明はこれら異性体の 1 種またはそれら異性体の混合物を含む。

一般式 (I) のピリジン化合物の医薬上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩および、一般式



[式中、m は 1、2 または 4 であり、 $\text{A}^{m+}$  は  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、

$K^+$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Ti^{4+}$ 、 $N^+(R)_4$ （ここで、Rは炭素数1～4個のアルキルである）または $C^+(NH_2)_3$ を示す。）により表わされる塩があげられる。

一般式(I')の化合物において、特にナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が好ましい。

また、本発明の化合物は水和物（半水和物、一水和物、セスキ水和物など）や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。

本発明の一般式(I)の化合物の具体例は以下の通りであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

◎ 2-[3-メチル-4-{2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ}-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-(2-ピペリジノエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-{2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ}-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-{2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ}-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-(1-メチル-4-ピペリジルオキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイ



## ミダゾール

- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラ  
ヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ ) - 2 - ピリジル }  
メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ベンジル - N - プロ  
ピルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル  
- 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 5 - クロロ - 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( N - ベンジ  
ル - N - エチルアミノ ) エトキシ ) - 2 - ピリジル } メチルス  
ルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 6 - クロロ - 1, 2, 3,  
4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ ) - 2 -  
ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 6 - メチル - 1, 2, 3,  
4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ ) - 2 -  
ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 2 - ( 6, 7 - ジメトキシ - 1,  
2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ )  
- 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾ  
ール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 1 - メチル - 2 - ピペリジルメ  
トキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズ  
イミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - { N - メチル - N - ( 2 -  
フェニルエチル ) アミノ } エトキシ } - 2 - ピリジル } メチル

スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)アミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3-メトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(4-ブロモベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-メチルアニリノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-メチル-p-クロロアニリノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(o-クロロベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - { N - ( p - クロロベンジル ) - N - メチルアミノ } エトキシ } - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - { N - メチル - N - ( p - メチルベンジル ) アミノ } エトキシ } - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - ベンジル - N - エチル ) アミノエトキシ } - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) エトキシ } - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 3 - ( N - ベンジル - N - メチル ) アミノプロポキシ } 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 3 - ピペリジノプロポキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - ( 4 - モルホリノプロポキシ ) - 2 - ピリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール
- ◎ 5 - メトキシ - 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - ベンジル - N - メチル ) アミノエトキシ } - 2 - ピリジル } メチル

スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

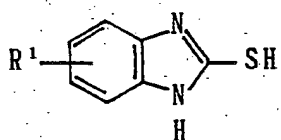
◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・カルシウム塩

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-メチルアニリノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩

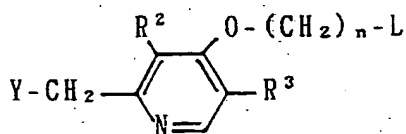
本発明の一般式(I)の化合物は一般式



(II)

(式中、R¹ は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式

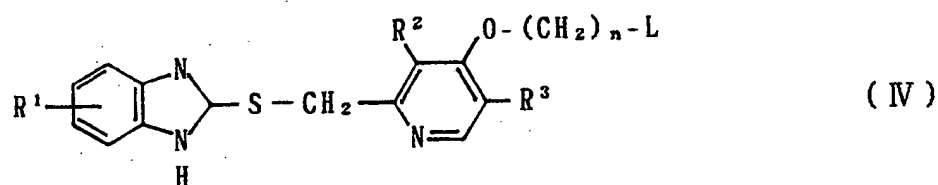


(III)

(式中、Yは反応活性な原子または基(ハロゲンまたはメタン

スルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など)を示し、他の記号は前記と同義である。]

で表わされる化合物、または好ましくはその酸付加塩を反応させて得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物を酸化反応に付すことにより製造される。

化合物(Ⅱ)と化合物(Ⅲ)との反応は通常、反応不活性な溶媒(水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミンなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノールである。)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下に約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは20～80℃で、約10分から24時間、好ましくは30分から3時間で進行する。

次に、酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロ

ロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒) 中、有機酸(ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、パラントロ安息香酸、フタル酸など)の存在下、 $-70^{\circ}\text{C}$ から用いた溶媒の沸点までの温度、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ から室温、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で進行する。

このようにして生成された化合物(I)は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの慣用手段により単離精製することができる。

本発明化合物(I)の光学異性体は反応生成物を分別結晶などに付すことによるか、またはあらかじめ光学分割された原料化合物を用いて上記した反応を行うことにより製造することができる。

本発明の一般式(I)の化合物は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸などと常法により処理することにより前記した酸付加塩とすることができる。また、一般式(I')の塩化合物は、一般式(I)の化合物と対応する塩基とを反応させることにより得られる。

本発明の化合物は抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用を有し、消化器系疾患(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など)の予防・治療薬として有用

である。また、低毒性で且つ酸などに対し安定であり、血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。

これら本発明化合物の薬理作用はゴーシュ (Ghosh) らの方法 [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Br. J. Pharmacol.) 第13巻、54ページ (1958年)] 等の方法により確かめられる。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、治療上有効量の化合物 (I) またはその医薬上許容しうる塩を医薬として許容される賦形剤、担体、希釈剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤 (糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒剤、注射剤、点滴用剤などの剤型として投与することができる。投与量は経口投与の場合、成人1日当たり約0.01~30 mg/kg、好ましくは0.1~3 mg/kgであるが、患者の症状、年齢、耐薬性などによって変わりうるものであることは言うまでもない。

以下、参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されないことは言うまでもない。

#### 参考例1

2-クロロメチル-3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]ピリジン・2塩酸塩4.8gを2-メルカプトベンズイミダゾール1.7gおよび12.5%水酸化ナトリウム20mlを含有するエタノール50ml中に加え、2時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残査に水を加え、析出した結晶を濾取し、アセトニトリルから再結晶すると、融点122~126℃ (分解) の2-[3-メチル-

4-〔2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ〕-2-ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

#### 参考例2

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-ピペリジノエトキシ)ピリジン・2塩酸塩8.2gを2-メルカプトベンズイミダゾール3.3gおよび29%水酸化ナトリウム20mlを含有するエタノール100mlに加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加え、炭酸カリウムにて飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をアセトニトリルから再結晶すると、融点105~110℃の2-〔3-メチル-4-(2-(ピペリジノエトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール〕が得られる。

#### 参考例3

2-クロロメチル-3-メチル-4-〔2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ〕ピリジン・3塩酸塩4.3gを2-メルカプトベンズイミダゾール1.5gおよび15%水酸化ナトリウム15mlを含有するエタノール50mlに加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、得られる残渣をアセトニトリルから再結晶すると、融点103~105℃(分解)の2-〔3-メチル-4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ)-2-ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが得



られる。

#### 参考例 4

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン・2塩酸塩 5.0 g を 2-メルカプトベンズイミダゾール 2.2 g および 8% 水酸化ナトリウム 20 ml を含有するエタノール 100 ml に加え、1 時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加え、炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水炭酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2% メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =  
2.28 (s, 3H), 2.50~2.70 および 3.68~3.84 (各々 m, 8H),  
2.88 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.76 および  
8.34 (各々 d, 2H), 7.08~7.26 および 7.44~7.60 (各々 m, 4H)

#### 参考例 5

2-クロロメチル-3-メチル-4-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ]ピリジン・2塩酸塩 12.1 g を 2-メルカプトベンズイミダゾール 4.8 g および 23% 水酸化ナトリウム 20 ml を含有するエタノール 100 ml の溶液に加え、1 時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加え、炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルにて抽出する。

抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出し、アセトンから結晶化すると、融点85~87℃の2-[3-メチル-4-{2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ}-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

#### 参考例6

2-クロロメチル-3-メチル-4-[(1-メチル-2-ピペリジニル)メトキシ]ピリジン・2塩酸塩16.5gを2-メルカプトベンズイミダゾール5.1gおよび28%水酸化ナトリウム30mlを含有するエタノール150mlの溶液に加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを留去し、残査に水を加え、炭酸カリウムで飽和後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4%メタノール-クロロホルムで溶出し、アセトン-エーテルから結晶化すると、融点125~127℃の2-[3-メチル-4-[(1-メチル-2-ピペリジニル)メトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

以下、同様にして次の化合物が製造される。

◎ 2-[3-メチル-4-{2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ}-2-ピリジル]メチルチオ-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、淡褐色結晶、融点121~122℃

◎ 2-[3-メチル-4-{2-[N-(p-クロロベンジ

ル) - N - メチルアミノ] エトキシ] - 2 - ビリジル] メチル  
チオ - 1 H - ベンズイミダゾール、無色結晶、融点 110 ~  
113 °C

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 4 -  
メチルベンジル) アミノ] エトキシ] - 2 - ビリジル] メチル  
チオ - 1 H - ベンズイミダゾール、無色結晶、融点 99 ~ 102  
°C

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラ  
ヒドロイソキノリン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - ビリジル]  
メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、淡褐色結晶、融点  
92 ~ 95 °C

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - ベンジル - N - エチ  
ルアミノ) エトキシ] - 2 - ビリジル] メチルチオ - 1 H - ベ  
ンズイミダゾール、油状物

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 1.10 ( t, 3H ), 2.14  
( s, 3H ), 2.68 ( q, 2H ), 2.92 ( t, 2H ), 3.70 ( s, 2H ), 4.04  
( t, 2H ), 4.36 ( s, 2H ), 6.62 および 8.30 ( 各々 d, 2H ),  
7.00 ~ 7.64 ( 各々 m, 9H )

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - ( N - ベンジル - N - プロ  
ピルアミノ) エトキシ] - 2 - ビリジル] メチルチオ - 1 H -  
ベンズイミダゾール、油状物、

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 0.90 ( t, 3H ), 1.54  
( m, 2H ), 2.24 ( s, 3H ), 2.56 ( t, 2H ), 2.91 ( t, 2H ), 3.69  
( s, 2H ), 4.04 ( t, 2H ), 4.36 ( s, 2H ), 6.62 および 8.28  
( 各々 d, 2H ), 6.96 ~ 7.64 ( 各々 m, 9H )

◎ 5-クロロ-2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、淡褐色結晶、融点124~125℃

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-メチルアニリノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、油状物、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=2.22 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.70 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 8.20 (d, 1H)

◎ 2-[3-メチル-4-(3-モルホリノプロボキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点148~150℃ (分解)

◎ 2-[3-メチル-4-(3-ピペリジノプロボキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点114~115℃ (分解)

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点64~65℃

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=2.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.60~2.84 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.72および 8.32 (各々 d, 2H), 7.10~7.35

および 7.40 ~ 7.60 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - (4 - モルホリノブトキシ) - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 1.50 ~ 2.00 および 2.30 ~ 2.55 (各々 m, 10H), 3.55 ~ 3.80 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.70 および 8.25 (各々 d, 2H), 7.00 ~ 7.35 および 7.40 ~ 7.60 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) アミノ ] エトキシ ] - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 1.64 ~ 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52 および 2.68 (各々 t, 4H), 2.86 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.72 および 8.32 (各々 d, 2H), 7.04 ~ 7.40 および 7.40 ~ 7.70 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 3 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) プロポキシ ] - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 1.80 ~ 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.70 および 8.30 (各々 d, 2H), 7.00 ~ 7.40 および 7.45 ~ 7.70 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - (3 - メトキシベンジル) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] - 2 - ピリジル ] メチルチオ - 1 H - ベンズイミダゾール、融点 89 ~ 91 °C (分解)

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(2-クロロベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点127~130℃(分解)

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=2.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.65および 8.25 (各々 d, 2H), 7.00~7.55 (各々 m, 8H)

◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=2.25 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (s, 9H), 4.10 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.75および 8.35 (各々 d, 2H), 7.00~7.45および 7.50~7.80 (各々 m, 6H)

#### 実施例 1

2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 1.6 g のクロロホルム 100 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸を加え、室温にて20分間攪拌する。-30℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 1.0 g を加え、15分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別す

る。濾液を減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを4%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.62および8.24 (各々 d, 2H), 7.00~7.36および7.40~7.66 (各々 m, 9H)

## 実施例2

2-[3-メチル-4-(2-ピペリジノエトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール2.5gのクロロホルム12.5ml溶液に、メタクロロ安息香酸1.1gを加え、室温にて20分間攪拌する。-28℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸1.7gを加え、20分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを12%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-ピペリジノエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.20~1.80および2.40~2.60 (各々 m), 2.14 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.70および8.26 (各々 d, 2H), 7.20

~7.40および 7.52 ~7.76 (各々 m, 4H)

### 実施例 3

2-[3-メチル-4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 1.6 g のクロロホルム 100 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸 1.4 g を加え、室温にて 20 分間攪拌する。-35℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 1.7 g を加え、10 分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを 16% 含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.14 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.40~2.70 (m, 8H), 2.82 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.66 および 8.24 (各々 d, 2H), 7.20~7.40 および 7.48 ~7.66 (各々 m, 4H)

### 実施例 4

2-[3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 3.0 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸 1.2 g を加え、室温にて 20 分間攪拌する。-15℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 2.0 g を加え、20 分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、



残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを5%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.16 (s, 3H), 2.52 ~ 2.68 および 3.68 ~ 3.80 (各々 m, 8H), 2.82 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.68 および 8.28 (各々 d, 2H), 7.20 ~ 7.40 および 7.50 ~ 7.70 (各々 m, 4H)

#### 実施例 5

2-[3-メチル-4-(2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ)-2-ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 3.0 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸 1.2 g を加え、室温にて 20 分間攪拌する。-15℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 2.0 g を加え、20 分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを8%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エトキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.20 ~ 1.90 および 2.90 ~ 3.19 (各々 m, 7H), 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.67 および

8.25 (各々 d, 2H), 7.20~7.36 および 7.50~7.65 (各々 m, 4H)

#### 実施例 6

2-[3-メチル-4-(1-メチル-4-ピペリジルオキシ)-2-ピリジル]メチルチオール-1H-ベンズイミダゾール 3.4 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸 1.5 g を加え、室温にて 20 分間攪拌する。−20℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 2.3 g を加え、20 分間攪拌し、ついで、アンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを 10%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(1-メチル-4-ピペリジルオキシ)-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.60~2.04、2.20~2.70 および 4.24~4.52 (各々 m, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.64 および 8.23 (各々 d, 2H), 7.20~7.36 および 7.50~7.66 (各々 m, 4H)

#### 実施例 7

2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール 2.6 g をエタノール 80 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 0.247 g 含有水溶液 20 ml を加え、室温で 30 分攪拌する。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をアセトン 20 ml を用いて溶解させる。溶液にジエチルエーテル 100

mlを加え、激しく攪拌し、ついで濾過すると、2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩が無晶形粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.20~4.70 (m, 6H), 6.10 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.00~7.50 (m, 7H), 7.65 (m, 1H)

#### 実施例 8

2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩 7.33 g を水 150 ml に溶解させ、これに塩化カルシウム 0.938 g 含有水溶液 50 ml を加え、室温で 30 分攪拌する。析出した結晶を濾過し、十分に水洗すると、2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・カルシウム塩が無色結晶として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.55 (q, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.21~7.36 (各々 m, 5H), 7.64 (t, 2H), 8.18 (d, 1H)

上記実施例と同様にして以下の化合物が得られる。

◎ 2-[3-メチル-4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-5-メドキシ-1H-ベンズイミダゾール、無晶形粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.61および 8.25 (各々 d, 2H), 6.85 ~ 7.60 (各々 m, 8H)

◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - [ N - ( p - クロロベンジル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ } - 2 - ビリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.76 (d, 2H), 6.62および 8.24 (各々 d, 2H), 7.00 ~ 7.70 (各々 m, 8H)

◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - [ N - メチル - N - ( 4 - メチルベンジル ) アミノ ] エトキシ } - 2 - ビリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.76 (d, 2H), 6.60および 8.23 (各々 d, 2H), 6.80 ~ 7.70 (各々 m, 8H)

◎ 2 - { 3 - メチル - 4 - { 2 - ( 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル ) エトキシ } - 2 - ビリジル } メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.18 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.70および 8.26 (各々 d, 2H), 6.84 ~ 7.76 (各々 m, 8H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - ベンジル - N - エチルアミノ ) エトキシ } - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 1.10 ( t, 3H ), 2.12 ( s, 3H ), 2.65 ( q, 2H ), 2.88 ( t, 2H ), 3.68 ( s, 2H ), 3.98 ( t, 2H ), 4.76 ( d, 2H ), 6.56 および 8.22 ( 各々 d, 2H ), 7.00 ~ 7.70 ( 各々 m, 9H )

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - ベンジル - N - プロピルアミノ ) エトキシ } - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 0.89 ( t, 3H ), 1.54 ( m, 2H ), 2.13 ( s, 3H ), 2.52 ( t, 2H ), 2.86 ( t, 2H ), 3.67 ( s, 2H ), 3.98 ( t, 2H ), 4.74 ( d, 2H ), 6.56 および 8.22 ( 各々 d, 2H ), 7.00 ~ 7.74 ( 各々 m, 9H )

◎ 5 - クロロ - 2 - [ 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - ベンジル - N - エチルアミノ ) エトキシ } - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 1.07 ( t, 3H ), 2.09 ( s, 3H ), 2.64 ( q, 2H ), 2.86 ( t, 2H ), 3.66 ( s, 2H ), 3.98 ( t, 2H ), 4.74 ( d, 2H ), 6.58 および 8.20 ( 各々 d, 2H ), 7.10 ~ 7.64 ( 各々 m, 8H )

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - { 2 - ( N - メチルアニリノ ) エトキシ } - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  ( ppm ) = 2.02 ( s, 3H ), 2.98

(s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (m, 4H), 7.15 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 8.18 (d, 1H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - {2 - (N - メチルアニリノ) エトキシ} - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、無晶形粉末、

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.75 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.20 ~ 4.70 (m, 6H), 6.05 (m, 1H), 6.30 ~ 7.50 (m, 9H), 7.60 (m, 1H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.90 ~ 2.15 および 2.35 ~ 2.60 (各々 m, 8H), 2.18 (s, 3H), 3.73 および 3.75 (各々 t, 4H), 4.04 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.70 および 8.28 (各々 d, 2H), 7.20 ~ 7.40 および 7.50 ~ 7.70 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - (3 - ピペリジノプロボキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.30 ~ 1.80 および 1.90 ~ 2.10 (各々 m, 10H), 2.15 (s, 3H), 2.30 ~ 2.60 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.70 および 8.30 (各々 d, 2H), 7.20 ~ 7.40 および 7.50 ~ 7.70 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - {2 - (2 - オキソ - 1 - ピロリ

ジニル) エトキシ] - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1  
H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =  
1.80~2.10 および 2.20~2.50 (各々 m, 4H), 2.12 (s, 3H),  
3.50 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.74 (s, 2H),  
6.65 および 8.24 (各々 d, 2H), 7.20~7.40 および 7.40  
~7.80 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - (1 - メチル - 2 - ピペリジルメ  
トキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズ  
イミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.20~1.90 および  
2.70~3.00 (各々 m, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.80  
~4.20 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.66 および 8.28 (各々 d,  
2H), 7.20~7.40 および 7.50~7.70 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - [2 - {N - メチル - N - (2 -  
フェニルエチル) アミノ} エトキシ] - 2 - ピリジル] メチル  
スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.13 (s, 3H), 2.42  
(s, 3H), 2.60~2.80 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 4.40 (t, 2H),  
4.74 (s, 2H), 6.63 および 8.24 (各々 d, 2H), 7.00~7.40  
および 7.44~7.70 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [3 - メチル - 4 - (4 - モルホリノブトキシ) - 2 -  
ピリジル] メチルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =  
1.40~2.00 および 2.30~2.60 (各々 m, 10H), 3.50~3.80

(m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.68 および 8.28  
(各々 d, 2H), 7.20 ~ 7.40 および 7.50 ~ 7.70 (各々 m, 4H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( 3 -  
フェニルプロピル) アミノ ] エトキシ ] - 2 - ピリジル ] メチ  
ルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 1.60 ~ 1.96 (m, 2H),  
2.14 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.44 および 2.64 (各々 t, 4H),  
2.80 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.65 および 8.26  
(各々 d, 2H), 7.00 ~ 7.40 および 7.40 ~ 7.70 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 3 - ( N - ベンジル - N - メチ  
ルアミノ ) プロポキシ ] - 2 - ピリジル ] メチルスルフィニル  
- 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 1.80 ~ 2.10 (m, 2H),  
2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.50 (s, 2H),  
4.01 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.66 および 8.26 (各々 d, 2H),  
7.10 ~ 7.40 および 7.45 ~ 7.70 (各々 m, 9H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - ( 3 - メトキシベン  
ジル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] - 2 - ピリジル ] メチ  
ルスルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 2.15 (s, 3H),  
2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H),  
4.05 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.66 および 8.25 (各々 d, 2H),  
6.80 ~ 7.00, 7.05 ~ 7.45 および 7.50 ~ 7.70 (各々 m, 8H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - ( 2 - クロロベンジ  
ル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] - 2 - ピリジル ] メチル



## スルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.65 および 8.27 (各々 d, 2H), 7.07~7.70 (各々 m, 8H)

## ◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.62 および 8.23 (各々 d, 2H), 7.00~7.50 および 7.52~7.70 (各々 m, 8H)

## ◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.69 (s, 9H), 4.12 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.74 および 8.36 (各々 d, 2H), 7.00~7.45 および 7.50~7.80 (各々 m, 6H)

## ◎ 2-[3-メチル-4-[2-[N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]エトキシ]-2-ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.95 (br.s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.75 (br.s, 2H), 3.48

(s, 2H), 3.70 (br.s, 2H), 3.80 (s, 9H), 4.50 (br.s, 2H),  
6.20および 7.80 (各々 br.s, 2H), 6.80~7.30および 7.35  
~7.65 (各々 m, 6H)

◎ 2 - [ 3 - メチル - 4 - [ 2 - [ N - ( 4 - プロモベンジ  
ル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] - 2 - ビリジル ] メチル  
スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.16 (s, 3H), 2.37  
(s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.80  
(s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.00~7.80 (各々 m, 8H), 8.25  
(各々 d, 1H)

#### 製剤処方例

錠剤 有効成分 5 mg 含有錠剤は以下の組成により調製される。

実施例 1 の化合物	5 mg
コーンスターチ	15 mg
乳糖	57 mg
微結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
	<hr/>
	120 mg

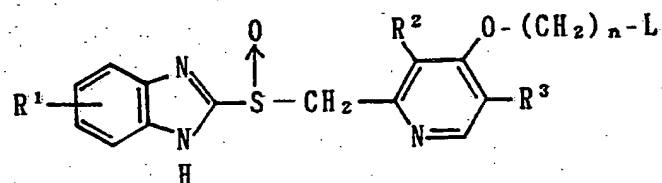
カプセル剤 有効成分 3 mg 含有カプセル剤は以下の組成により  
調製される。

実施例 1 の化合物	3 mg
コーンスターチ	30 mg
乳糖	61 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	<hr/>
	100 mg

本発明を上述の明細書およびそれに包含される実施例により十分に説明したが、これらは本発明の精神と範囲に反することなく種々に変更、修飾することができる。

## 請求の範囲

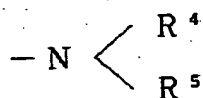
## 1. 一般式



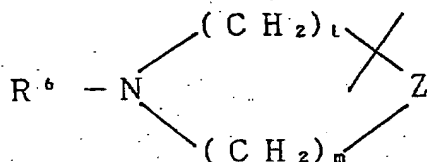
〔式中、 $R^1$  は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

L は式：



で表わされる基（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$  の一方が水素を示すとき、他方は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示し、 $R^4$ 、 $R^5$  の一方がアルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すとき、他方はフェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、または  $R^4$  と  $R^5$  とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す。）または式：



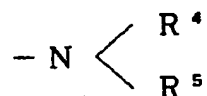
で表わされる基（ここで、 $R^6$  は水素、アルキルまたはアシルを、Z はメチレン、酸素または硫黄を、l、m は同一または異

なって 0 および 1 ~ 3 の整数を示す。) を、および

n は 0 または 1 ~ 8 の整数を示す。]

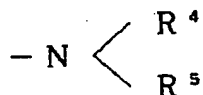
により表わされるピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

2. L が式：



で表わされる基を示し、ここで、 $R^4$  はアルキルを、 $R^5$  はアルキル、置換アルキルを示すか、または  $R^4$  と  $R^5$  とが隣接する窒素原子とともに結合して、縮合していてもよい複素環を形成する基を示す請求項第 1 項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

3. L が式：



で表わされる基を示し、ここで、 $R^4$  は炭素数 1 ~ 4 個のアルキルを、 $R^5$  は置換基としてハロゲンまたは炭素数 1 ~ 4 個のアルキルを有していてもよいベンジル、2-フェニルエチルである請求項第 1 項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

4. L が置換基としてハロゲン、炭素数 1 ~ 4 個のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 個のアルコキシを 1 ~ 3 個有していてもよい 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルである請求項第 1 項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

5. 2-〔3-メチル-4-〔2-(N-ベンジル-N-メチル)アミノエトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔3-メチル-4-〔2-〔N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ〕エトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔3-メチル-4-〔2-(N-(4-クロロベンジル)-N-メチル)アミノエトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔3-メチル-4-〔2-〔N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミノ〕エトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔3-メチル-4-〔2-〔N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ〕エトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールおよび2-〔3-メチル-4-〔2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ〕-2-ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールから選ばれる請求項第1項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

6. 請求項第1項記載のピリジン化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP88/00716

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span style="font-size: 1.2em;">Int.Cl<sup>4</sup></span> <div style="text-align: center;">             C07D401/12, 401/14, 413/14, 417/14              A61K31/44, 31/535, 31/54           </div> </div>																	
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 20%; border: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: middle;">IPC</td> <td style="border: 1px solid black;">             C07D401/12, 401/14, 413/14, 417/14              A61K31/44, 31/535, 31/54           </td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	IPC	C07D401/12, 401/14, 413/14, 417/14 A61K31/44, 31/535, 31/54											
Classification System	Classification Symbols																
IPC	C07D401/12, 401/14, 413/14, 417/14 A61K31/44, 31/535, 31/54																
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border: 1px solid black;">Category <sup>*</sup></th> <th style="border: 1px solid black;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 15%; border: 1px solid black;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           JP, A, 59-181277 (Aktiebolaget Hassle)            15 October 1984 (15. 10. 84)            Claim (Family: none)         </td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           JP, A, 61-215388            (Hoechst A.G.)            25 September 1986 (25. 09. 86)            Claim (Family: none)         </td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           JP, A, 61-50979 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)            13 March 1986 (13. 03. 86)            Claim (Family: none)         </td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           JP, A, 61-22079 (WIK Gruden Romberg Chemische Fabrik G.m.b.H.)            30 January 1986 (30. 01. 86)            Claim (Family: none)         </td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top;">1-6</td> </tr> </table>			Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	X	JP, A, 59-181277 (Aktiebolaget Hassle) 15 October 1984 (15. 10. 84) Claim (Family: none)	1-6	X	JP, A, 61-215388 (Hoechst A.G.) 25 September 1986 (25. 09. 86) Claim (Family: none)	1-6	X	JP, A, 61-50979 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 13 March 1986 (13. 03. 86) Claim (Family: none)	1-6	X	JP, A, 61-22079 (WIK Gruden Romberg Chemische Fabrik G.m.b.H.) 30 January 1986 (30. 01. 86) Claim (Family: none)	1-6
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>															
X	JP, A, 59-181277 (Aktiebolaget Hassle) 15 October 1984 (15. 10. 84) Claim (Family: none)	1-6															
X	JP, A, 61-215388 (Hoechst A.G.) 25 September 1986 (25. 09. 86) Claim (Family: none)	1-6															
X	JP, A, 61-50979 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 13 March 1986 (13. 03. 86) Claim (Family: none)	1-6															
X	JP, A, 61-22079 (WIK Gruden Romberg Chemische Fabrik G.m.b.H.) 30 January 1986 (30. 01. 86) Claim (Family: none)	1-6															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; vertical-align: top;">           Date of the Actual Completion of the International Search             October 7, 1988 (07. 10. 88)         </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; vertical-align: top;">           Date of Mailing of this International Search Report             October 24, 1988 (24. 10. 88)         </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           International Searching Authority             Japanese Patent Office         </td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search  October 7, 1988 (07. 10. 88)	Date of Mailing of this International Search Report  October 24, 1988 (24. 10. 88)	International Searching Authority  Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search  October 7, 1988 (07. 10. 88)	Date of Mailing of this International Search Report  October 24, 1988 (24. 10. 88)																
International Searching Authority  Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer																

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

X

JP, A, 61-24589 (Beecham Group P.L.C.)  
 3 February 1986 (03. 02. 86)  
 Claim (Family: none)

1-6

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE<sup>10</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers..... because they relate to subject matter<sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out<sup>13</sup>, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>4</sup> C 07 D 4 0 1 / 1 2 , 4 0 1 / 1 4 , 4 1 3 / 1 4 , 4 1 7 / 1 4 A 6 1 K 3 1 / 4 4 . 3 1 / 5 3 5 , 3 1 / 5 4		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 , 4 0 1 / 1 4 , 4 1 3 / 1 4 , 4 1 7 / 1 4 A 6 1 K 3 1 / 4 4 , 3 1 / 5 3 5 , 3 1 / 5 4	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の※ カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-181277 (アクチボラゲット・ヘツスレ) 15. 10月. 1984 (15. 10. 84) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
X	JP, A, 61-215388 (ヘキスト アクチェンゲゼルシャフト) 25. 9月. 1986 (25. 09. 86) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
X	JP, A, 61-50979 (武田薬品工業株式会社) 13. 3月. 1986 (13. 03. 86) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
X	JP, A, 61-22079 (ビク・グルデン・ロムベルク・ヘミツ ジェ・ファブリク・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハ フツング) 30. 1月. 1986 (30. 01. 86)	1-6
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
07. 10. 88	24. 10. 88	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 6 7 6 1
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 石 田 吉 信	

第2ページから続く情報

<p>X</p>	<p>( 展 開 の 続 き )</p> <p>特許請求の範囲 (ファミリーなし)</p> <p>JP, A, 61-24589 ( ビーチャム・グループ・ビーエルシー ) 3. 2月. 1986 ( 03. 02. 86 ) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)</p>	<p>1-6</p>
----------	---	------------

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**